

Collagen production promoter for production of collagen in skin fibroblast - contains a substance extracted from garden pea seed as an active ingredient

Patent Number : **JP11315007**

International patents classification : A61K-007/00 A61K-007/48 A61K-035/78

• **Abstract :**

JP11315007 A NOVELTY - A promoter which promotes collagen production in fibroblast contains a substance from a garden pea seed as an active ingredient.

USE - In skin preparations for producing collagen in skin fibroblast (claimed).

ADVANTAGE - The skin preparation prevents ageing of the skin and maintains young and soft skin. The skin preparation comprising the promoter promotes antiwrinkling of the skin.

ACTIVITY - None given.

MECHANISM OF ACTION - None given: (Dwg.0/0)

• **Publication data :**

Patent Family : JP11315007 A 19991116 DW2000-08 A61K-007/00 5p * AP: 1998JP-0135925 19980501

Priority n° : 1998JP-0135925 19980501

Covered countries : 1

Publications count : 1

• **Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (MARU-) MARUZEN SEIYAKU KK
(AZUH) YAMAKAWA BOEKI KK

• **Accession codes :**

Accession N° : 2000-090389 [08]

Sec. Acc. n° CPI : C2000-025588

• **Derwent codes :**

Manual code : CPI: D08-B09A

Derwent Classes : D21

• **Update codes :**

Basic update code :2000-08

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-315007

(43) 公開日 平成11年(1999)11月16日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K
			W
7/48		7/48	
35/78	ADA	35/78	ADA J
	AG Z		AG Z J
審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 5 頁)			

(21) 出願番号 特願平10-135925
(22) 出願日 平成10年(1998) 5 月 1 日

(71) 出願人 592079815
山川貿易株式会社
東京都千代田区神田佐久間町 3 丁目28番地
(71) 出願人 591082421
丸善製薬株式会社
広島県尾道市向東町14703番地の10
(72) 発明者 池田 孝夫
広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株
式会社内
(72) 発明者 神原 敏光
広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株
式会社内
(74) 代理人 弁理士 板井 一瑞

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コラーゲン産生促進剤および皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 線維芽細胞によるコラーゲンの合成を促進し
て老化した皮膚を若返らせるコラーゲン産生促進剤を提
供する。

【解決手段】 エンドウの種子の水抽出物に含まれ、コ
ラーゲンの産生を促進する作用を有する物質を、コラー
ゲン産生促進剤および皮膚外用剤に利用する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エンドウの種子に含まれ線維芽細胞によるコラーゲン産生を促進する作用を有する物質を有効成分として含有することを特徴とするコラーゲン産生促進剤。

【請求項2】 エンドウの種子の水抽出物を有効成分として含有することを特徴とするコラーゲン産生促進剤。

【請求項3】 請求項1または2に記載のコラーゲン産生促進剤を配合してなる皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、人の皮膚の線維芽細胞におけるコラーゲンの産生を活性化して皮膚の老化を防止するのに有用なコラーゲン産生促進剤、および皮膚の老化予防に有用な皮膚外用剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】老化して弾力性を失いシワができた皮膚の組織レベルの変化としては、真皮層におけるコラーゲンおよびエラスチンの減少が最も顕著である。すなわち、健康で若い人の皮膚真皮層では繊維状のコラーゲンとそれに絡み付くようにして存在するコイル状の硬タンパク質・エラスチンによって皮膚のハリや弾力性が良い状態に保たれており、またコラーゲンもエラスチンも線維芽細胞で逐次合成されて補給され、新陳代謝を繰り返しているが、加齢にともない新たなコラーゲンやエラスチンの補給量が減少したり紫外線刺激によってエラスチンの分解が促進されたりすると、これら皮膚の張力保持にかかわっている構造の維持が困難になり、皮膚は老化した状態になる。

【0003】上述の機構による皮膚の老化を防止する手段として、エラスチンについてはその分解を促進する酵素・エラスターゼの作用を阻害することによりエラスチンの減少を防止することが考えられ、そのために有効な物質も幾つか発見されているが、コラーゲン量の維持については、有効な手段はまだ見いだされていない。例えば、コラーゲン分解酵素であるコラゲナーゼの作用を阻害してコラーゲン量を維持する方法が提案されているが、架橋して保水性や弾性を失った老化コラーゲンの分解も阻害されるため、十分な皮膚老化防止効果は達成されない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明の目的は、線維芽細胞によるコラーゲンの合成を促進して老化した皮膚を若返らせる作用を有する物質を見だし、化粧品等皮膚外用剤の構成成分として有用なコラーゲン産生促進剤を提供することにある。

【0005】本発明の他の目的は、皮膚の老化を防止する作用を付与した皮膚外用剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明が提供することに

成功したコラーゲン産生促進剤は、エンドウ（豌豆、*Pisum sativum* Linn.）の種子に含まれていて線維芽細胞によるコラーゲン産生を促進する作用を有する物質を有効成分とするものである。

【0007】本発明はまた、上記本発明によるコラーゲン産生促進剤を配合して皮膚老化予防作用を付与した皮膚外用剤を提供するものである。

【0008】エンドウの種子が含有するコラーゲン産生促進性物質がいかなる化合物なのかはまだ確認されていないが、水溶性の物質であってエンドウの種子から水抽出により溶出させることができるので、エンドウの種子の水抽出物はそのまま本発明のコラーゲン産生促進剤の構成成分とすることができる。

【0009】上記水溶性有効成分の抽出は、冷水でも可能であるが、熱水を用いて行なってもよい。抽出に用いる水に少量の（約50重量%までの）低級脂肪族アルコール（好ましくはエタノール；その他、メタノール、プロパノール、1,3-ブチレングリコール、イソブレングリコール等）を含有させることは、有効成分の溶出促進に有効である。

【0010】抽出原料とするエンドウ種子は、品種は問わないが、あらかじめ乾燥し粉碎したものが適当である。有効成分は水溶性物質であるから、ヘキサン等の非極性溶媒による脱脂処理を施したのも抽出原料とすることができる。

【0011】抽出に特殊な方法を採用する必要はなく、室温ないし還流加熱下に、任意の装置を用いて行うことができる。簡単には、抽出溶媒を滴した処理槽に抽出原料を投入し、ときどき攪拌しながら可溶性成分を溶出させる。その後、濾過して抽出残渣を除き、抽出液を得る。得られた抽出液はそのままでも本発明のコラーゲン産生促進剤として使用可能であるが、濃縮液もしくはその乾燥物、またはそれらに簡単な精製処理を施したものを製剤原料としてもよい。

【0012】製剤化する場合、剤形としては粉末状、顆粒状、錠剤状等、任意の剤形を採用することができる。その際、保存や取り扱いを容易にするため、デキストリン、シクロデキストリン等のキャリアー、保存料、その他任意の助剤を必要に応じて配合することができる。

【0013】本発明のコラーゲン産生促進剤は上述のようにしてエンドウ抽出物より調製することができるが、これと実質的に同一の組成を有しコラーゲン産生促進作用を有するものであれば、他の用途のために市販されているものを利用してよい。利用可能な市販品の例としては、プロテアシルPW（フランス・Laboratoires Sebobiologiques社製品）がある。

【0014】本発明によるコラーゲン産生促進剤は、経皮的に吸収されて線維芽細胞に達し、コラーゲンの産生を活性化して真皮層に十分なコラーゲンが補給されるようにする。この作用を最も有効に利用する方法は、化粧品

料その他任意の皮膚外用剤に配合することである。配合対象として適当な皮膚外用剤は、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、入浴剤等である。好適配合比率は、標準的なエンドウ種子抽出物に換算して約0.01~10重量%である。

【0015】化粧料等の皮膚外用剤に老化予防作用を付与するため本発明のコラーゲン産生促進剤を配合しても、それによりその皮膚外用剤本来の組成が制限されることはない。したがって本発明による皮膚外用剤には、一般的な化粧料等製造に通常使用される各種主剤および助剤を常法により配合することができる。また、ほかにも、配合されるコラーゲン産生促進物質の作用向上に有効な任意の助剤を含有させることができる。

【0016】本発明のコラーゲン産生促進剤と共に皮膚外用剤構成成分として利用可能なものの例には、アボガド油、パーム油、ピーナツ油、牛脂、コメヌカ油、米胚芽油、ホホバ油、カルナバロウ、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、オキシステアリン酸、イソステアリアルアルコール等の油性成分；グリセリン、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、コラーゲン、ヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン酸およびその塩、キチン、キトサン等の保湿剤；パラジメチルアミノ安息香酸アミル、ウロカニン酸、ジイソプロピルケイ皮酸エチル等の紫外線吸収剤；エリソルビン酸ナトリウム、パラヒドロキシアニソール等の酸化防止剤；ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ジエタノールアミン、セチルトリメチルアンモニウムクロライド、イソステアリン酸ポリエチレングリコール、ステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤；グリセリン脂質、スフィンゴリン脂質、グリセロ糖脂質、スフィンゴ糖脂質等の複合脂質；スーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼ、 β -カロチン、油溶性甘草抽出物、グラブリジン、リコカルコンA、バイカリン、バイカレイン、イチヨウ抽出物、クジン抽出物、ハママリス抽出物、黄杞抽出物その他の活性酸素消去作用を有する物質；アラントイン、グアイヤアズレン、カマズレン、ビスボロール、グリチルリチン酸およびその塩、グリチルレチン酸およびその誘導体、ステアリルイブシロンイミノカプロン酸、インドメタシン、酸化亜鉛、ヒノキチオール等の抗炎症作用物質；アルニカ抽出物、インチンコウ抽出物、オウゴン抽出物、オウバク抽出物、オウレン抽出物、カミツレ抽出物、カンゾウ抽出物（水抽出物）、サンシシ抽出物、シコン抽出物、シャクヤク抽出物、ボタンビ抽出物、ジュウヤク抽出物、シラカバ抽出物、西洋トチノキ種子抽出物、トウキンセンカ抽出物、ボタンビ抽出物、ムクロジ抽出物、シナノキ抽出物、ローズマリー抽出物、セイヨウノコギリ草抽出物、ヨモギ抽出物、岩白菜抽出物、ヨクイニン抽出物、アロエ抽出物、ビワ抽出物、モモ抽出物、センキュウ抽出物、セージ抽出物、ト

ウキ抽出物、ヘラール抽出物、セイヨウボダイジュ抽出物、オタネニンジン抽出物、トウガラシ抽出物、甜茶抽出物、茶抽出物、オトギリソウ抽出物、マロニエ抽出物、ブルーネ抽出物等の植物性抽出物；コラーゲン、加水分解コンキオリン、エラスチン、ビトロネクチン、フィブロネクチン、ブラセンターエキス、ローヤルゼリー等の動物性抽出物；レチノール、レチナール、レチノイックアシッド、パントテン酸、パンテノール、リボフラビン、ビリドキシン、トコフェロール、アスコルビン酸、葉酸、ニコチン酸等のビタミンおよびその誘導體類；アミノ酸類；コレステロール類；植物ステロール類；リボプロテイン類；ピフィズス菌発酵物、乳酸菌発酵物、酵母抽出物、レイシ菌糸体抽出物、ブクリョウ抽出物等の微生物由来成分；褐藻抽出物、紅藻抽出物、緑藻抽出物等の藻類抽出物； γ -オリザノール、デキストラン硫酸ナトリウム等の血行促進剤；硫黄、チアントール等の抗脂漏剤；カルボキシビニルポリマー等の増粘剤；その他チタンイエロー、カーサミン、ベニバナ赤、香料、水、アルコール等がある。本発明のコラーゲン産生促進剤は食品であるエンドウの種子の水溶性成分を有効成分とするものであるから、皮膚外用剤構成成分として皮膚に塗布されても障害を起こすおそれはなく、また塗布されたものが口中に入っても何の心配も要らず、安全で使いやすいという特長がある。

【0017】本発明のコラーゲン産生促進剤によれば、繊維状コラーゲンからなる皮膚張力保持構造がきわめて良好な状態に保たれ、それにより、老化した皮膚はハリや弾力性を取り戻し、健康な肌も常に良好な状態に保たれる。加えて、それによる二次的な効果として、皮膚の保湿力が向上し、肌荒れが改善される。したがって、本発明によるコラーゲン産生促進剤を配合した化粧料は若々しい肌を維持するのに極めて有効なものとなる。

【0018】

【実施例】製造実施例1

粗砕した乾燥エンドウ種子100kgを温水600リットルに投入し、ゆるく攪拌を続けながら3時間、60℃に保った。その後、濾過し、濾液を5℃に2日間静置して生じた沈殿物を濾別した。次いで濾液を40℃で減圧下に濃縮し、得られた濃縮液にシクロデキストリン5kgを加えて溶解したのち噴霧乾燥機で乾燥した。粉末状のコラーゲン産生促進剤17.2kgが得られた。

【0019】製造実施例2

製造実施例1で用いたものと同じ粗砕済みエンドウ種子100kgをn-ヘキサン600リットルを用いて抽出処理した。得られた脱脂エンドウ種子を室温の30重量%エタノール水溶液500リットルに投入し、24時間攪拌を続けた。その後、珪藻土を用いて濾過し、得られた清澄な濾液を濃縮、デキストリン6kgを加えて乾燥して、粉末状のコラーゲン産生促進剤19.7kgを得た。

【0020】製造実施例3

製造実施例1で用いたものと同じ粗砕済みエンドウ種子10kgを30重量%1,3-ブチレングリコール水溶液50リットルに投入し、50℃で5時間撹拌を続けた。その後、珪藻土を用いて濾過し、さらに3日間静置して生じた沈殿物を濾別し、澄明な液状のコラーゲン産生促進剤32リットルを得た。

【0021】試験例1：コラーゲン産生促進作用の試験
製造実施例1～3によるコラーゲン産生促進剤について、下記の試験法によりコラーゲン産生促進作用を試験した。

【0022】試験法：0.05M・McIlvaine緩衝液（pH7.2）を用いて次の試料溶液を用意する。

- ① 製造実施例1の製品の1.0重量%溶液
- ② 製造実施例2の製品の0.2重量%溶液
- ③ 製造実施例3の製品の1.0重量%溶液（固形分濃度0.04重量%）

【0023】一方、2カ月齢のヘアレスマウス（雌）20匹を各群5匹の4群に分け、それらの背部皮膚にUV-Bを1日1回、6週間（但し照射日は1週間につき4日）続けて照射する。照射量は1回50mJ/cm²とする。その後、UV-B照射部位に上記試料溶液0.1mlを、1日2回、5週間続けて塗布する（但し塗布日は1週間

試験例2：試用試験

ホホバオイル	4 g
オリーブオイル	2
スクワラン	2
セタノール	2
モノステアリン酸グリセリル	2
ポリオキシエチレンセチルエーテル（20E.0）	2.5
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（20E.0）	2
1,3-ブチレングリコール	3
パラオキシ安息香酸メチル	0.15
香料	0.05
製造実施例1の製品	2
精製水	

【0027】上記組成の試作乳液および製造実施例1の製品を含まない対照品を常法により製造し、下記の評価試験を行なった。

【0028】シワ改善効果判定試験：顔面皮膚角層の剥離が多く、皮溝や皮丘が明らかでない（いわゆる肌荒れ状態の）年齢35～45歳の女性8名に、上記試作乳液を顔面右半分に、また対照品を顔面左半分に、朝夕各1

評価

深い明瞭なシワが観察される
中程度のシワが観察される
浅い不明瞭なシワが観察される

【0030】また、上記乳液塗布期間の途中の20日経過時点で、顔面皮膚の状態をレプリカ法（ミリスチン樹脂でレプリカを採り、それを20倍の顕微鏡で観察する）により観察し、下記の判定基準により評価した。そ

につき5日とする）。対照群には、試料を含まない上記緩衝液を同様に塗布する。塗布開始から5週経過後、UV-B照射部位から1cm×1cmの皮膚組織を採取し、50mM・トリス塩酸緩衝液（pH7.5、1M-NaCl含有）1mlを加えて4℃で5日間ホモジナイズしたのち遠心分離する。得られた上清中のコラーゲン（塩可溶性コラーゲン）をSircol Collagen Assay Kit（Biocolor社製品）により定量する。試料を含まない上記緩衝液を塗布した対照群のコラーゲン量を基準値とする試験群コラーゲン量の百分率をコラーゲン産生促進率とする。

【0024】試験結果は表1のとおりで、本発明のコラーゲン産生促進剤によりコラーゲン産生が増加することが確認された。

【0025】

【表1】

	コラーゲン産生促進率（%）
製造実施例1	161±14%
製造実施例2	143±9%
製造実施例3	118±8%

【0026】

残部（全量を100gとする）

回、2カ月間塗布させた。その後、被験者の目尻のシワの状態を肉眼観察により評価した。その結果は表2に示したとおりで、本発明のコラーゲン産生促進剤を含有する乳液のほうシワを少なくする作用に優れていることが確認された。

【0029】

【表2】

試作乳液塗布面	対照品塗布面	塗布開始前
0名	5名	6名
1名	3名	2名
7名	0名	0名

の結果は表3のとおりで、試作乳液塗布面は対照品塗布面よりも肌荒れが顕著に改善され、若々しい皮膚になっていた。

【0031】

判定1：角層の剥離が非常に多い。皮溝、皮丘が消失している。

判定2：角層の剥離が多い。皮溝、皮丘が明瞭でない。

判定3：角層が若干剥離している。皮溝、皮丘は認められるが平坦である。

判定4：角層の剥離が僅かに認められる。皮溝、皮丘が

明瞭である。

判定5：角層の剥離がほとんど無く、皮溝、皮丘が明瞭で整っている。

【0032】

【表3】

	試作乳液塗布面	対照品塗布面	塗布開始前
判定1	0名	4名	6名
判定2	0名	3名	2名
判定3	0名	1名	0名
判定4	3名	0名	0名
判定5	5名	0名	0名

【0033】

実施例1

下記組成の化粧水を常法により製造した。

グリセリン	3 g
1,3-ブチレングリコール	3
オレイン酸ポリオキシエチレンソルピタン (20E.0)	0.5
パラオキシ安息香酸メチル	0.15
クエン酸	0.1
クエン酸ソーダ	1
香料	0.05
製造実施例3の製品	5
精製水	残部 (全量を100 gとする)

【0034】

実施例2

下記組成のクリームを常法により製造した。

流動パラフィン	5 g
サラシミツロウ	4
セタノール	3
スクワラン	10
ラノリン	2
ステアリン酸	1
オレイン酸ポリオキシエチレンソルピタン (20E.0)	1.5
モノステアリン酸グリセリル	3
1,3-ブチレングリコール	6
パラオキシ安息香酸メチル	1.5
香料	0.1
製造実施例2の製品	0.5
精製水	残部 (全量を100 gとする)

フロントページの続き

(72)発明者 河嶋 善仁

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

THIS PAGE BLANK (USPTO)